

# ОБЗОРЫ

Л.М. Немцов

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

*Статья представляет собой обзор литературы по проблеме фармакотерапии функциональных расстройств билиарного тракта (ФРБТ). По определению Римского III консенсуса (2006), ФРБТ представляют собой комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО). Диагностика ФРБТ основывается на сочетании субъективных критериев (повторяющиеся эпизоды интенсивной боли в верхнем правом квадранте живота), объективных признаков моторной дисфункции ЖП и СО и доказательств отсутствия структурных нарушений, объясняющих данные симптомы.*

*Методы эндоскопической хирургии не в состоянии окончательно решить проблему лечения ФРБТ, что делает актуальным не только усовершенствование хирургических методов, но и применение фармакотерапии. Задачи фармакотерапии ФРБТ: нормализация оттока желчи и панкреатического секрета, коррекция реологических свойств желчи, снижение висцеральной гиперчувствительности, нормализация процессов пищеварения.*

*При ФРБТ наиболее обосновано применение следующих групп лекарственных средств – селективные спазмолитики (мебеверин, гимекромон), прокинетики (тримебутин) и холелитолитики (урсодезоксихолевая кислота). Для купирования острых приступов боли при дисфункции СО применяют антагонисты кальция (нифедипин), холинолитики (гиосцин бутилбромид), нитраты. Дальнейшие перспективы усовершенствования фармакотерапии ФРБТ связывают с применением желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота), прокинетиков, релаксантов, прицельных анальгетиков.*

**Ключевые слова:** билиарная дисфункция, диагностика, фармакотерапия.

### ВВЕДЕНИЕ

Вопросы диагностики и лечения ФРБТ весьма актуальны по медицинским и социальным показателям. В структуре билиарной патологии функциональные заболевания ЖП и желчевыводящих путей (ЖВП) занимают одно из ведущих мест. Статистические данные [1 – 4], несмотря на определенную противоречивость, свидетельствуют о широкой распространенности функциональных нарушений ЖП и ЖВП у взрослого населения, которая колеблется от 12,5% до 26,6%. В индустриально развитых странах функциональные заболевания ЖВП отмечаются у 5% населения [5]. ФРБТ значительно чаще встречаются у женщин, чем среди мужчин (соответственно 7,6% и 20,7%) [4]. Постхолецистэктомический синдром в 30-40% случаев обусловлен спазмом СО [2, 6].

К функциональным нарушениям би-

лиарной системы традиционно относят дискинезии ЖП и сфинктерного аппарата ЖВП, то есть нарушения тонуса, сократимости и координации этих функций ЖП, протоков и сфинктерного аппарата ЖВП (сфинктеров Одди, Люткенса, Морицци) [1, 3], и изменения физико-химических свойств и биохимической структуры желчи – дисхолия (дискриния) [1]. В соответствии с МКБ-10 дискинезии ЖП включены в подгруппу К 82.8 (Другие уточненные болезни ЖП), дискинезии сфинктерного аппарата ЖВП включены в подгруппы К 83.4 (спазм СО) и К 83.8 (Другие уточненные болезни ЖВП), а также могут быть включены в поражения ЖП и ЖВП (К 87.0) при болезнях системы пищеварения, классифицированных в других рубриках (за исключением К 80–К 83). Постхолецистэктомический синдром (К 91.5) включает дискинезию СО, препятствующую нормальному оттоку желчи и

панкреатического секрета при отсутствии органических препятствий. В настоящее время термин «функциональные расстройства ЖП и СО» включает в себя заболевания, связанные с нарушением моторики и тонуса билиарного тракта независимо от их этиологии [2, 4].

Высокая медико-социальная значимость ФРБТ объясняется не только их высокой распространенностью, но и ухудшением качества жизни пациентов, склонностью к прогрессированию с развитием холелитиаза и хронического воспалительного процесса, потенциальным риском развития острой панкреатобилиарной патологии, не всегда удовлетворительными результатами хирургического лечения [1 – 3, 5]. Учитывая неспособность хирургических методов решить окончательно проблему ФРБТ, весьма актуальным представляется дальнейшее применение и усовершенствование методов фармакотерапии [2, 7, 8].

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИЛИАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В соответствии с Римским III консенсусом (2006), ФРБТ обозначают как комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонических дисфункций ЖП и СО [4, 9]. Дисфункция ЖП – это расстройство сократимости ЖП, которое проявляется болевым синдромом. Термин «дисфункция СО» применяется для обозначения нарушений тонуса СО, наблюдающихся как при интактном билиарном тракте, так и гораздо чаще после холецистэктомии [2, 4, 6].

При оценке показателей моторно-эвакуаторной функции ЖП и ЖВП необходимо учитывать наличие значительных индивидуальных колебаний у здоровых людей [4, 6]. Выявление билиарной дискинезии случайно без признаков болевого синдрома и диспепсической симптоматики клинического значения не имеет [2, 10]. Для билиарной дисфункции обязательным является сочетание болевого синдрома и диспепсической симптоматики, с одной стороны, и, с другой стороны – нарушения моторики и тонуса (дискинезии) ЖП и сфинктера Одди [2, 4, 9, 10].

### ПРИЧИНЫ БИЛИАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Среди первичных причин возникно-

вения ФРБТ рассматриваются патология гладкомышечных клеток, снижение чувствительности к нейрогуморальным стимулам, дискоординация функций ЖП и сфинктерного аппарата ЖВП. Дисфункция ЖП и СО как самостоятельное первичное заболевание отличается от вторичной дисфункции, возникающей, прежде всего, при хронических воспалительных заболеваниях ЖП, холелитиазе, аномалиях развития ЖП и ЖВП, послеоперационных состояниях (резекция желудка, ваготомия, холецистэктомия), заболеваниях других органов пищеварения (цирроз печени, панкреатиты, дуодениты, целиакия), эндокринных и неврологических заболеваниях (сахарный диабет, патология щитовидной железы, соматостатинома, миопатии), беременности и некоторых других состояниях [1 – 6, 11].

К изученным механизмам ФРБТ относят резистентность нейромышечного аппарата ЖП и СО к холецистокинину (ССК), а также эндогенную недостаточность ССК за счет недостаточного образования гормона. Механизмы резистентности ЖП и СО к ССК включают воздействие концентрированных желчных растворенных веществ, в том числе холестерина, и потенциально токсичных гидрофобных солей желчных кислот на эпителий и гладкую мускулатуру ЖП, что вызывает нарушения сократимости гладкой мускулатуры и /или релаксации ЖП. Имеют место дефекты ССК-А рецепторов и передачи сигнала в сочетании с аномальными ответами на окислительный стресс и воспалительные медиаторы [12, 13]. Важная роль в становлении дисфункции ЖП и ЖВП принадлежит эндогенной недостаточности образования ССК, что наблюдается при заболеваниях двенадцатиперстной кишки (ДПК), целиакии [1, 11]. Нарушение выработки рилизинг-факторов ССК при заболеваниях поджелудочной железы и проксимальных отделов тонкого кишечника может быть одним из механизмов развития моторной дисфункции билиарного тракта [1, 3, 11].

Вследствие несостоятельности регуляторных взаимоотношений возникают сочетанные нарушения болевой чувствительности и двигательной функции. Разрешающими факторами могут быть психосоциальные факторы, ирританты в полости органа (химические и механические), воспаление [2, 4, 9].

### КЛАССИФИКАЦИЯ БИЛИАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Согласно рекомендациям Римского III консенсуса (2006) [4, 9], ФРБТ включают в себя заболевания, связанные с нарушениями моторики ЖП и СО:

Е1 Функциональное расстройство ЖП;

Е2 Функциональное билиарное расстройство СО;

Е3 Функциональное панкреатическое расстройство СО.

По функциональному состоянию выделяют гиперфункцию, гипофункцию и смешанную форму дисфункции ЖП [1, 3, 7, 11, 14, 15]. При гиперфункции выделяют варианты с гипертонией (гиперкинезией) ЖП или (и) пузырного протока и спазмом СО. При гипофункции может быть гипотония (гипокинезия) ЖП или недостаточность СО. При смешанной форме дисфункции наиболее часто наблюдается дискоординация – сочетание гипотонии (и/или гипокинезии) ЖП и повышенного тонуса СО, значительно реже отмечены другие сочетания нарушений тонуса и моторики, как ЖП, так и СО.

Независимо от этиологии билиарные дисфункции принято подразделять на два типа: дисфункцию ЖП и дисфункцию СО. Наиболее удобной с клинической точки зрения является следующая классификация ФРБТ (А. А. Ильченко, 2010) [7, 8]:

По локализации:

А. Дисфункции ЖП;

Б. Дисфункции СО.

По этиологии:

А. Первичные;

Б. Вторичные.

По функциональному состоянию:

А. Гипофункция;

Б. Гиперфункция.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БИЛИАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В соответствии с Римским III консенсусом (2006) [2, 4, 9], рекомендованы следующие диагностические критерии дисфункции ЖП и СО:

1) повторяющиеся эпизоды умеренной или тяжелой боли, локализованной в верхнем правом квадранте живота (эпигастрии или правом подреберье), продолжающиеся 30 минут или более;

2) симптомы наблюдались не менее 6 месяцев до установления диагноза и активно проявляются не менее 3 месяцев;

боли рецидивирующего характера с различными интервалами, не ежедневные;

3) боли умеренные, когда они нарушают ежедневную деятельность пациента, или выраженная боль, когда требуется консультация врача;

4) нет доказательств структурных нарушений, объясняющих данные симптомы;

5) нарушение моторной функции ЖП и СО. Кроме того, боль может сочетаться с одним из более из следующих признаков: тошнота, рвота, иррадиация боли в спину или правую лопатку, возникновение боли после приема пищи или в ночное время.

Е1. Диагностические критерии функционального расстройства ЖП включают следующее:

1. Критерии функциональных расстройств ЖП и СО;

2. ЖП у пациента присутствует;

3. Нормальные показатели печеночных ферментов (аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, щелочная фосфатаза), конъюгированного билирубина и амилазы/липазы.

Е2. Диагностические критерии функционального билиарного расстройства СО включают следующее:

1. Критерии функциональных расстройств ЖП и СО;

2. Нормальные показатели амилазы/липазы.

Подтверждающие критерии – повышенные показатели сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы и/или конъюгированного билирубина сопровождали, по крайней мере, два эпизода боли.

Е3. Диагностические критерии функционального панкреатического расстройства СО включают следующее:

1. Критерии функциональных расстройств ЖП и СО;

2. Повышенные показатели амилазы/липазы.

Диагностический алгоритм при подозрении на моторную дисфункцию билиарного тракта согласно рекомендациям Римского III консенсуса (2006) включает следующие положения [4, 9]:

1. При клинических симптомах билиарной патологии необходимо провести ультразвуковое исследование (УЗИ) билиарного тракта, выполнить печеночные пробы, оценить уровень панкреатических ферментов. Если результаты проведенных исследований в норме, то выполняется

эзофагогастроуденоскопия (ЭФГДС) для исключения заболеваний ЖКТ.

2. При отсутствии отклонений, выявляемых при помощи вышеперечисленных методов, выполняется динамическая холесцинтиграфия с Tc99m на фоне внутривенного введения аналогов ССК для оценки опорожнения ЖП. Опорожнение ЖП менее 40% указывает на диагноз дисфункции ЖП.

3. Если опорожнение ЖП нормальное, для выявления микрокристаллов холестерина и билирубина кальция может быть выполнено микроскопическое исследование желчи, полученной во время эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭХРПГ) или дуоденоскопии со стимуляцией ССК, а в нашей стране – при многофракционном дуоденальном зондировании (МФДЗ) [4, 9, 17]. Для обнаружения микролитиаза могут применяться там, где доступно, магнитно-резонансная холангиография или эндоскопическая ультрасонография.

4. Если опорожнение ЖП нормальное (фракция выброса более 40%), а неинвазивные методы (печеночные и панкреатические биохимические пробы, абдоминальное УЗИ, ЭФГДС, холедохосцинтиграфия) не обнаружили структурные изменения, необходимо решить вопрос о клинических показаниях к ЭХРПГ и манометрии СО.

Манометрия СО рекомендуется пациентам с билиарным типом дисфункции СО (Е2). У пациентов с панкреатическим типом дисфункции СО (Е3) инвазивные процедуры следует избегать, если надлежащая клиническая оценка не установила, что потенциальные выгоды превышают риск потенциальных осложнений. Неинвазивные исследования и пробное терапевтическое лечение блокаторами протонной помпы, спазмолитиками, блокаторами кальция (нифедипин) и психотропными агентами должны быть предприняты перед выполнением ЭХРПГ и манометрии СО [6, 9, 16].

#### **ЗАДАЧИ ТЕРАПИИ БИЛИАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

Основными задачами лечения ФРБТ являются:

1) восстановление холекинеза (желчеотделения) и оттока панкреатического сока в ДПК;

2) уменьшение висцеральной гиперал-

гезии и воспаления (при вторичном характере дисфункции);

3) коррекция дисфункции вегетативной нервной системы;

4) нормализация процессов пищеварения и всасывания, состава микрофлоры тонкого кишечника;

5) профилактика рецидивов заболевания. Лечение должно быть индивидуально подобранным и комплексным, включать лечебный режим, нормализацию условий труда и быта, диетотерапию, фармакотерапию, физиотерапию, психотерапию, лечебную физкультуру и массаж, не исключаются хирургические методы лечения [1, 8, 15, 16, 18].

#### **ВОССТАНОВЛЕНИЕ ХОЛЕКЕИНА И ХОЛЕКИНЕЗА**

Нормализация холекинеза и оттока панкреатического сока в ДПК осуществляется за счет коррекции моторики и тонуса ЖП и СО и улучшения реологических свойств желчи [1, 3, 5, 7, 8, 18, 19]. Диетотерапия играет значительную роль в системе этих лечебных мероприятий.

Основным ее принципом является режим дробного питания (5-6-разовое питание), что способствует нормализации давления в ДПК и регулирует опорожнения ЖП и ЖВП. Ограничивается (но не полностью исключается) прием продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения) и жирные кислоты (жиры после термической обработки свыше 100°C, то есть жареные продукты). Из рациона исключают алкогольные напитки, копчености, приправы, наваристые мясные, рыбные и грибные бульоны, вызывающие спазм СО и стимулирующие сокращение ЖП. Для уменьшения тонуса гладких мышц ЖП и СО применяют продукты, содержащие магний (гречневая крупа, пшеничные отруби, пшено, капуста), при гипокинетических расстройствах рекомендуют некрепкие мясные бульоны, сливки, сметану, растительные масла – подсолнечное, оливковое, кукурузное, соевое и др. (по чайной ложке 2 – 3 раза в день за 30 минут до еды 2 – 3 недели) [1, 5, 3].

#### **КОРРЕКЦИЯ МОТОРИКИ И ТОНУСА БИЛИАРНОГО ТРАКТА РЕЛАКСАНТАМИ**

Для снижения сократительной активности гладкомышечной мускулатуры ЖП

и устранения спазма сфинктеров билиарного тракта применяют релаксанты гладкой мускулатуры, среди которых наиболее изучено применение препаратов следующих групп [1, 8, 11, 15, 18 – 24]:

- блокаторы  $M_1$ -холинорецепторов неселективные (препараты красавки, метоциния йодид, платифиллин, гиосцин бутилбромид, прифиниум бромид) и селективные (пиренципин и др.);

- миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверин);

- блокаторы натриевых каналов (мебеверин гидрохлорид);

- селективные блокаторы кальциевых каналов гладких мышц пищеварительного тракта (пинаверинум бромид, отилония бромид);

- блокаторы кальциевых каналов (нифедипин);

- нитраты.

Для снижения сократительной активности гладкомышечной мускулатуры ЖП и устранения спазма СО традиционно используются как неселективные (препараты красавки, метацин, платифиллин, гиосцин бутилбромид), так и селективные  $M_1$ -холинолитики (пиренципин и др.). Применение холинолитиков ограничивается наличием системного действия, большим количеством известных побочных эффектов на различные органы в сочетании с относительно невысокой эффективностью. Сочетание сравнительно низкой терапевтической эффективности препаратов этой группы с широким спектром побочных действий ограничивает их применение, особенно, при терапии дисфункции СО [1, 8, 11, 15, 18, 19].

Преимуществом обладает гиосцин бутилбромид, который эффективно снижает тонус СО и сократительную активность ЖП, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает центральных холинолитических побочных эффектов (сухость во рту, задержка мочеиспускания, нарушение зрения, тахикардия, запор, сонливость). Гиосцин бутилбромид назначают внутрь по 10 – 20 мг 3 – 4 раза в сутки или ректально по 10 – 20 мг (1 – 2 суппозитория) 3 раза в сутки [11, 16, 23].

Спазмолитики прямого действия (дротаверин, папаверин) также недостаточно эффективны для купирования спазма и функциональных болей и не обладают избирательностью действия, действуют

практически на всю гладкую мускулатуру, включая мочевыводящую систему, вызывают вазодилатацию, способствуют развитию гипокинетической дискинезии пищеварительного тракта при длительном применении. Преимущество селективных блокаторов кальциевых каналов гладких мышц пищеварительного тракта – пинаверинум бромид, отилония бромид – заключается в отсутствии системных побочных эффектов [1].

Мебеверин гидрохлорид обладает избирательным действием в отношении СО (в 20 – 40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать СО). По механизму действия мебеверин – блокатор натриевых каналов миоцитов, что опосредованно ведет к закрытию кальциевых каналов. Во-вторых, он непрямым образом уменьшает отток  $K^+$  и, соответственно, не вызывает гипотонию гладкой мускулатуры. Мебеверин может применяться не только при спазме, но и при смешанной дискоординации моторной и тонической составляющих моторики при дисфункции ЖП и СО, в том числе и при постхолецистэктомическом синдроме, обусловленном дисфункцией СО. Оказывая селективное спазмолитическое действие на СО, мебеверин улучшает отток желчи в ДПК. Сочетание урсодезоксихолевой кислоты (УХДК) с мебеверином повышает частоту элиминации билиарного сладжа из ЖП с 80 до 95%. Полученный эффект обусловлен купированием гипертонуса СО и восстановлением сниженной сократительной функции ЖП. Мебеверин назначают внутрь по 200 мг 2 раза в сутки, не разжевывая, за 20 мин до еды, запивая водой. В связи с отсутствием кумулятивного эффекта лекарственного средства (ЛС) можно назначать длительно – в течение нескольких месяцев и более [7, 19, 25, 26].

Некоторые фармакотерапевтические средства имеют потенциальные, но ограниченные доказательства своей терапевтической эффективности при спазме СО (ССК, глюкагон, нифедипин, нитраты, эуфиллин, ботулинический токсин). Подобная терапия имеет выраженные побочные эффекты, системное вазодилатирующее и кардиотропное действие, в то же время мышечные релаксанты бесполезны при стенозе СО [2, 4, 6, 8, 21].

Как альтернативный метод лечения дисфункции СО рассматривается инъекция

ботулинического токсина в дуоденальный сосок – «химическая папиллосфинктеротомия», вызывающая временное расслабление мускулатуры за счет блокады высвобождения ацетилхолина нервными окончаниями. Раздельная инъекция ботулинического токсина в билиарную или панкреатическую порцию СО имеет одновременно диагностическое и лечебное значение, однако данная методика не получила распространения из-за технической сложности и нестойкого терапевтического эффекта (в среднем 3 – 6 месяцев) [6, 9, 27].

К недостаткам терапии релаксантами относят системные холинолитические, вазодилирующие и кардиотропные побочные эффекты, отсутствие дозозависимого эффекта на гладкую мускулатуру билиарной системы, наиболее присущие блокаторам  $M_1$ -холинорецепторов, нифедипину и нитратам. Преимущество мебеверина гидрохлорида и селективных блокаторов кальциевых каналов (пинаверинум бромид, отилония бромид) заключается в отсутствии системных побочных эффектов и более избирательном действии на тонус СО и сфинктера ЖП [8, 18, 22, 23].

### ПРОКИНЕТИКИ

При снижении двигательной активности или дискоординации по смешанному типу используют прокинетики. Необходимо отметить, что в случае тяжелого поражения гладкой мускулатуры ЖП и ЖВП возможности применения прокинетики ограничены [7, 8, 28].

Прокинетики, применяемые для коррекции моторных расстройств пищеварительного тракта, классифицируются на следующие группы [1, 5, 10, 15, 24, 28 – 32]:

- холинэргические агонисты (бетанехол, неостигмин, прозерин);
- антагонисты дофамина (метоклопрамид, домперидон);
- агонисты  $\kappa$ -опиатных рецепторов (федотозин, тримебутин);
- антагонисты ССК (локсиглумид, девазипид, орглумид);
- агонисты серотонина (цизаприд, рензамид, мозаприд);
- макролиды-мотилиномиметики (эритромицин и его дериваты);
- адренергические препараты (антагонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов, блокаторы  $\beta_1$ -адренорецепторов);
- аналоги соматостатина (окреотид).

Имеются клинические и экспериментальные доказательства эффективности при ФРБТ некоторых прокинетики, в частности, ЛС из групп антагонистов дофамина, антагонистов ССК, агонистов опиатных рецепторов, агонистов серотонина и мотилинномиметиков [1, 3, 8, 23, 24]. Классификация и выделение групп прокинетики во многом имеет условный характер. В действии некоторых прокинетики (блокаторы дофаминовых  $D_2$ -рецепторов, антагонисты ССК, окреотид, агонисты опиатных рецепторов) выражен, и нередко и преобладает, гармонизирующий и спазмолитический эффект на моторику и тонус гладкомышечной мускулатуры пищеварительной системы, что позволяет их применять не только при дисфункции гипокинетического (гипотонического) типа [11, 23, 24, 28].

Наиболее часто применяются блокаторы дофаминовых рецепторов метоклопрамид и более активный домперидон. При дисфункции ЖП, обусловленной гипомоторной дискинезией, для повышения сократительной функции применяют прокинетики в течение 2 – 3 недель: домперидон 5 – 10 мг 3 раза в день за 30 мин до еды или метоклопрамид 5 – 10 мг в сутки. Оба ЛС имеют сродство к центральным и периферическим рецепторам, однако у метоклопрамида центральные побочные эффекты (сонливость, нарушение внимания, мышечная скованность) более выражены [5, 8, 21, 23, 24, 28].

Универсальным средством, нормализующим моторику на всех уровнях пищеварительного тракта, считают полный агонист опиатных рецепторов тримебутин. Тримебутин, являясь агонистом периферических  $\mu$ -,  $\kappa$ - и  $\delta$ -опиатных рецепторов, модулирует высвобождение желудочно-кишечных пептидов, таких как мотилин, вазоактивный кишечный пептид, гастрин и глюкагон. Курсовая терапия препаратом тримебутин (по 200 мг 3 раза в день за 30 мин до еды, в течение 28 дней) приводит к нормализации тонуса сфинктеров билиарной системы, моторики ДПК и ЖП у пациентов с ФРБТ независимо от характера дисмоторики. При этом клиническая ремиссия по окончании четырехнедельной терапии была достигнута у 95,8% пациентов и сохранялась у 93,8% из них в течение месяца после отмены ЛС. Тримебутин не оказывает побочных эффектов и не влияет

на показатели клинического и биохимического анализа крови, что свидетельствует о его безопасности и позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с ФРБТ [5, 8, 19, 21, 32].

Изучаются перспективы применения при билиарной дисфункции итиприда гидрохлорида – прокинетика, обладающего комбинированным механизмом действия. ЛС одновременно является антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Преимущество итиприда – минимальная способность проникать через гематоэнцефалический барьер в головной и спинной мозг [31].

Цизаприд и мозаприд, прокинетика с периферической 5-HT<sub>4</sub>-серотонино-миметической и холинэргической активностью, по литературным данным [21, 26, 30], повышают эффективность опорожнения ЖП и понижают сократительную активность СО. ЛС этой группы обладают холинергическими побочными эффектами. Цизаприд обладает проаритмогенным эффектом, что явилось основанием для его запрещения в ряде стран Европы и в США. Следует учитывать возможность развития еще одного побочного эффекта цизаприда – преходящего внутрипеченочного холестаза [30]. Мозаприд имеет значительно меньший проаритмический потенциал по сравнению с цизапридом и применение его безопасно.

Клиническая пригодность мотилинимиетиков (антибиотики группы макролидов – эритромицин, олеандомицин, ровамицин) для лечения нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖВП остается не вполне установленной [8, 23, 28]. Возможности применения в качестве прокинетических средств неселективного α-адренолитика фентоламина и неселективного β-адреноблокатора пропранолола существенно ограничены их влиянием на сердечно-сосудистую систему [3, 8]. Развиваются новые лечебные направления, основанные на применении агонистов или антагонистов серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов (ондансетрон, алосетрон, тегасерод), антагонистов холецистокинина (локсиглумид), опиатных агонистов (тримебутин, федотизин), аналогов соматостатина (окреотид), клиническая эффективность которых пока не доказана [13, 28, 29].

#### УЛУЧШЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖЕЛЧИ

Желчегонные средства, применяемые

для коррекции желчеобразования и желчевыделения при билиарных дисфункциях, классифицируются на следующие группы [1, 8, 32]:

I. ЛС, стимулирующие желчеобразование – холеретики.

А. Увеличивающие секрецию желчи и образование желчных кислот (истинные холеретики):

1) ЛС, содержащие желчные кислоты: аллохол, холензим, дегидрохоловая кислота и натриевая соль дегидрохоловой кислоты и др.;

2) синтетические препараты: гидроксиметилникотинамид, осалмид, цикловалон, гимекромон;

3) ЛС растительного происхождения: цветки бессмертника песчаного, кукурузные рыльца, пижма обыкновенная, плоды шиповника, берберины бисульфат, почки березы, цветки василька синего, трава душицы, масло аирное, масло терпентинное, масло мяты перечной, корень куркумы, крушина и др.

Б. Средства, увеличивающие секрецию желчи за счет водного компонента (гидрохолеретики): минеральные воды – «Ессентуки» №17 (сильноминерализованная) и №4 (слабоминерализованная), «Джермук», «Ижевская», «Нафтуся», «Смирновская» и др., салицилат натрия, ЛС валерианы.

II. ЛС, стимулирующие желчевыделение.

А. Холекинетики – повышают тонус ЖП и снижают тонус сфинктеров ЖВП: ССК, магния сульфат, питуитрин, ЛС барбариса, сорбитол, маннитол, ксилит.

Б. Холеспазмолитики – вызывают расслабление желчных путей: атропин, платифиллин, метоциния йодид, экстракт белладонны, папаверин, дротаверин, мебеверин, аминофиллин, олиметин.

Некоторые авторы [1, 8, 11, 32] выделяют также группу холелитолитических лекарственных средств, увеличивающих гидрофильность желчи, препятствующих выпадению ее компонентов в осадок внутри ЖП и ЖВП. К ним относятся хенодезоксихолевая и урсodeзоксихолевая кислоты (УДХК), препятствующие кристаллизации холестерина и формированию желчных камней. Однако необходимо учитывать, что ЛС, содержащие желчные кислоты и их соли, ингибируют сократительную способность ЖП в ответ на прием жирной пищи и внутривенное введение ССК.

Фармакологическим средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, является УДХК, терапия которой рассматривается как основа базисного лечения всех пациентов с билиарной дисфункцией [3, 4, 8, 9, 19, 32 – 34]. Как было указано экспертами в Римских–III критериях [2, 4, 9], УДХК, как гидрофильная кислота, уменьшает избыток холестерина в миоцитах ЖП с литогенной желчью и нормализует эффекты окислительного стресса, снижая, таким образом, резистентность билиарного тракта к ССК и литогенность желчи, что может быть применено в лечении при всех видах билиарной дисфункции.

Терапию УДХК проводят с целью нормализации физико-химических и реологических свойств желчи, уменьшения в желчи количества микролитов, предупреждения камнеобразования и возможного растворения имеющихся мелких конкрементов. УДХК назначается в постепенно увеличивающейся дозе до 15 мг/кг массы тела. Прием осуществляется 3 раза в день за 30 минут до еды, возможен прием всей дозы однократно вечером, через час после ужина или на ночь. Длительность приема зависит от клинической ситуации, составляя примерно интервал от 3 до 24 месяцев [3, 8, 19]. При наличии болевого синдрома начальная доза УДХК – 250 мг через час после ужина, 7 – 14 дней с дальнейшим повышением на 250 мг через аналогичные временные интервалы до максимально эффективной. При этом целесообразной является терапия прикрытия, включающая параллельное применение селективных спазмолитиков (мебеверин), действующих прицельно на ЖВП [5, 8, 19, 21].

Большинство специалистов [1, 3, 8, 19, 21, 32] подходят дифференцированно к назначению желчегонных средств, с учетом типа дискинетических расстройств. Холекинетики, механизм действия которых основывается на стимуляции выделения ССК в результате раздражения слизистой ДПК, рекомендуются для применения при гипотонически-гипокинетических формах дискинезии ЖП: 25% раствор сульфата магния по 1 – 2 столовые ложки 3 раза в день или 10% раствор сорбита по 50 – 100 мл 2 – 3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 ч после еды.

Синтетический аналог ССК – холецистокинин-октапептид (ССК–8) – в ос-

новном применяется как диагностическое средство, обладает наиболее быстрым и мощным желчегонным холекинетическим действием – начало сокращения ЖП через 1 – 2 минуты, максимум – 5 – 15 минут, длительность действия – 2 часа. Холецистокинин (ССК–8) при медленном введении обладает спазмолитическим действием на СО. Назначают его по 1 мг/мл в каплях (по 2 капли в нос перед каждым приемом пищи). Однако ЛС ССК не нашли широкого применения в клинической практике при лечении билиарной патологии ввиду высокой стоимости и наличия побочных эффектов – абдоминальные боли и/или дискомфорт, тошнота. Эти эффекты более выражены после быстрой инфузии [1, 5, 8].

Холеспазмолитики и холеретики показаны для лечения гипертонически-гиперкинетических форм дисфункции ЖП и сфинктеров ЖВП [1, 3, 8, 21, 26, 32].

Холеспазмолитик гимекромон обладает холеретическим и избирательным спазмолитическим действием на СО и сфинктер ЖП. Гимекромон применяют внутрь за 30 мин до еды по 200–400 мг (до 800 мг) 3 раза в сутки; курс лечения – 2 – 3 недели. Клинические исследования продемонстрировали эффективность гимекромона как в случаях гипокинетической дискинезии, так и при гиперкинетической дискинезии ЖП [5, 8, 11, 18, 19].

С целью коррекции билиарной дисмоторики и дисхолии допустимо применение холекинетики (50,0 г оливкового масла; 25,0 сорбита, ксилита, магния сульфата в 200 мл теплой кипяченой воды) и минеральных вод – гидрохолеретиков (по 150 – 200 мл в подогретом виде газа) для проведения 1 раз в 7–14 дней дуоденальных тюбажей – метода дренирования ЖП и ЖВП путем сочетания желчегонных средств со спазмолитиками и тепловыми процедурами [1, 3, 8, 34]. Показаниями для дуоденальных тюбажей являются хронический некалькулезный холецистит вне обострения, гипотоническая и гипокинетическая дисмоторика ЖП и ЖВП. Такое лечение у 82 – 85% пациентов устраняет или значительно уменьшает проявления болевого и диспепсического синдромов, улучшает показатели желчевыделения, микроскопической картины желчи, обеспечивает увеличение концентрации в желчи холатов, билирубина, фосфолипидов и снижение



холестерина, повышение холатохолестеринового индекса. Применение тюбажей противопоказано при выраженном болевом синдроме, желчнокаменной болезни и обострении воспалительного процесса.

Комбинированное холекинетическое и холеспазмолитическое действие, нормализацию повышенного тонуса СО, снижение литогенности желчи, а также антиоксидантное и противовоспалительное действие оказывают гомеопатический препарат «Галстена» и комбинированные фитопрепараты, которые содержат экстракты дымянки аптечной (*Fumaria officinalis*), расторопши пятнистой (*Fructus Silibi mariani*), что позволяет рекомендовать эти препараты для лечения первичных и вторичных дисфункций ЖП и СО [1, 3, 8, 16, 35].

Представленное в классификациях разделение желчегонных средств (холеретики, холекинетики, холеспазмолитики, гидрохолеретики) во многом условно [1, 8, 32], так как большинство ЛС обладает комплексным действием, вызывая усиление образования желчи, а также выведение ее по ЖВП в ДПК. Применение желчегонных средств для терапии билиарной дисфункции до сих пор остается предметом дискуссии [1 – 4, 8, 9, 19]. Это связано с отсутствием единой методики их назначения, необоснованным увлечением средствами холеретического ряда в широкой врачебной практике, нечеткостью общепринятой классификации желчегонных средств [1]. В период активной клинической симптоматики, в первую очередь наличия болевого абдоминального синдрома, использование желчегонных лекарственных средств, за исключением УДХК, не рекомендуется [1, 8, 18, 19].

#### **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА**

Противовоспалительную антибактериальную терапию проводят при наличии клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса в ЖП и ЖВП, для восстановления оттока желчи и панкреатического секрета при папиллите (воспалении большого дуоденального сосочка), а также для устранения микробной контаминации ДПК и уменьшения дуоденальной гипертензии при наличии избыточного бактериального роста в тонкой кишке [1, 3, 5, 8, 15, 19, 32]. Как правило, у большинства пациентов с билиарной дис-

функцией выявляются различной степени выраженности нарушения кишечного микробиоценоза, существенно влияющие на течение заболевания, темпы регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов [11, 15, 19, 21].

ЛС выбора в этом случае являются средства, создающие вторичную высокую концентрацию в желчевыводящих протоках [1, 3, 8, 15, 19]: макролиды – эритромицин (внутрь первая доза 400 – 600 мг, затем по 200 – 400 мг каждые 6 ч), кларитромицин по 250 – 500 мг 2 раза в сутки; тетрациклины – доксициклин по 0,1 г 2 раза в сутки; производные 8-оксихинолина – ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в сутки. Применяют также нифуроксазид 0,2 по 1 таблетке 4 раза в сутки; интетрикс по 1 – 2 капсулы 2 – 3 раза в сутки; метронидазол по 250 – 500 мг 3 раза в сутки. Курс антибактериальной терапии – 5 – 10 суток.

При наличии избыточного бактериального роста в тонкой кишке оптимальным рассматривается применение невсасывающегося в кишечнике антибиотика рифаксимицина, который назначают 3 раза в день в дозе 600 – 1200 мг/сутки, курсом 7 дней [5, 19]. Применение рифаксимицина приводило к нормализации показателей водородного дыхательного теста у 90% и купированию клинических симптомов у большинства пациентов.

Во время антибиотикотерапии для предупреждения дисбиотических расстройств со стороны кишечной микрофлоры применяют пребиотик лактулозу. Пребиотическая доза лактулозы для взрослых составляет 2,5 – 5 мл 2 раза в сутки (утром и вечером). Возможно ее снижение до такой дозы, которая не вызывает послабления стула. Лактулозу можно использовать на фоне всего курса антибиотикотерапии и продлить после его окончания до 1 месяца [5, 8, 19].

При более тяжелых дисбиотических расстройствах необходимо назначать комбинацию пре- и пробиотиков в течение 2 – 3 недель. Она позволит добиться более быстрого эффекта. Чаще всего в качестве пробиотиков используют определенные штаммы лактобактерий (*Lactobacillus*), бифидобактерий (*Bifidobacterium*), дрожжевые грибки из рода сахаромикетов (*Saccharomyces boulardii*). После антибиотикотерапии необходим 2–3-недельный курс пробиотиков (бифидумбактерин – по

5 доз 3 раза в сутки, линекс – по 2 капсулы 3 раза в сутки, энтерол – по 1 капсуле 2 раза в день, и др.) и пребиотиков (лактолоза 2,5 – 5 мл 2 раза в сутки или хилак-форте 40 – 60 капель 3 раза в сутки) [8, 11, 15, 19].

### **НОРМАЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И ВСАСЫВАНИЯ**

Для нормализации процессов пищеварения и всасывания используют полиферментные ЛС и антисекреторные ЛС (H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, антациды) [5, 8, 11, 15, 19, 21, 32].

Обоснованием для назначения полиферментных лекарственных средств при ФРБТ являются: нарушение функции поджелудочной железы на фоне повышения внутрипросветного давления в протоках вследствие дисфункции СО; нарушение эмульгации жиров на фоне измененного оттока желчи и панкреатического секрета с последующим снижением действия панкреатической липазы и последующим нарушением активирования цепи панкреатических протеолитических ферментов; нарушение времени контакта пищи с кишечной стенкой на фоне изменения перистальтики [5, 8, 15, 19].

Для коррекции указанных изменений целесообразно использовать ферментные ЛС с высоким содержанием липазы, устойчивые к действию соляной кислоты, пепсина, с оптимумом действия при pH 5–7, в виде минимикросфер с максимальной поверхностью соприкосновения с химусом, содержащим дозу липазы 10 000 – 25 000 ЕД. ЛС панкреатина, удовлетворяющими полностью современным требованиям к ферментной терапии, являются креон и панцитрат [15, 19]. Могут применяться и другие ЛС панкреатина, покрытые кислотозащитной энтеросолюбильной оболочкой, например, мезим-форте 10000 ЕД. Для лечения гипомоторной дисфункции ЖВП с нарушениями солюбилизации жира применяют ферментные ЛС, содержащие желчные кислоты (фестал, дигестал, энзистал). Данные лекарственные средства применяются во время приема пищи по 1 – 2 капсулы, курсом 4 – 8 недель [3, 5, 8, 15, 19].

Одновременно со спазмолитиками и полиферментными ЛС целесообразно назначать антисекреторные средства (H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, антациды) в течение 7 – 10 суток, что

способствует снижению гиперхлоргидрии и тем самым – уменьшению спазма СО, и оптимизирует pH для действия ферментов поджелудочной железы [3, 5, 8, 19].

Буферные антациды (гидроокиси алюминия и магния, фосфат алюминия, трисиликат магния) также предотвращают повреждение деконъюгированными желчными кислотами слизистой оболочки кишечника, связывая деконъюгированные желчные кислоты, что уменьшает секреторную диарею, и снижают всасывание антибактериальных ЛС, что повышает их концентрацию в просвете кишки, усиливает антибактериальный эффект и уменьшает побочные действия. Буферные антациды применяются через 40-минут – 1 час после еды и на ночь, курсом 2 – 4 недели [5, 19].

### **КОРРЕКЦИЯ ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

Для коррекции психовегетативных нарушений традиционно используются трициклические антидепрессанты (амитриптилин). В последнее время классические антидепрессанты успешно вытесняются современными ЛС (флуоксетин, флувоксамин, миансерин и другие), имеющими селективное влияние на медиаторные процессы и лишённые ряда побочных эффектов (специфическое ингибирование обратного захвата серотонина, отсутствие холинолитического действия). У пациентов с выраженной висцеральной гиперчувствительностью, психогенными болями целесообразно применение трициклических антидепрессантов (например, амитриптилина). В зависимости от психопатологического синдрома, используют также сульпирид и транквилизаторы бензодиазепины. Амитриптилин, кроме того, обладает холинолитическим действием, а сульпирид (блокатор дофаминовых D<sub>2</sub> – рецепторов) – прокинетическим действием. Антидепрессанты назначают в терапевтических дозах (амитриптилин – 50 – 75 мг/сутки, миансерин – 30 – 60 мг/сутки, сульпирид – 50 – 100 мг/сутки) [1, 3, 8, 11, 36].

Наряду с психотропными средствами, для коррекции билиарной дисфункции возможно применение вегетотропных ЛС, так как реализация клинических проявлений идет через вегетативные сегментарные аппараты, прежде всего, через симпатическую и парасимпати-

ческую системы. Возможно назначение  $\beta$ -блокаторов (пропранолол, тразикор, вискен), оказывающих смешанное (периферическое и в меньшей степени центральное) действие, ЛС центрального и периферического  $\alpha$ -адреноблокирующего действия (пирроксан), а также комбинированных средств с холинолитическим и  $\alpha$ -адреноблокирующим действием (белламинал, белласпон) [1, 3].

Особого внимания заслуживают ЛС, уменьшающие висцеральную гиперчувствительность. Установлено, что антидепрессанты и нейролептики оказывают влияние на психогенную боль и способны повышать порог висцеральной чувствительности. Влиянием на висцеральную гиперчувствительность обладают также М-холинолитик – гиосцин бутилбромид и синтетический аналог энкефалина – тримебутин [5, 8, 22].

#### ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ

Фармакотерапия при обострении клиники билиарной дисфункции включает 3 ступени: 1) коррекцию болевого синдрома и дисмоторики, 2) коррекцию процессов пищеварения в ДПК, 3) коррекцию реологических свойств желчи [1, 3, 5, 8, 11, 19]. В зависимости от тяжести и особенностей клинических проявлений все 3 ступени фармакотерапии можно проводить одновременно.

Для коррекции дисмоторики назначают пероральные миотропные спазмолитики: препарат выбора мебеверин – 200 мг 2 раза в сутки за 20 минут до еды; могут использоваться пинаверинум бромид – 50 мг 3 – 4 раза в сутки, тримебутин – 200 мг 3 раза в день, дротаверин гидрохлорид – 40–80 мг 4 раза в сутки, а также холеспазмолитик гимекромон – 200 – 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 – 8 недель [8, 18, 25].

При купировании острого болевого синдрома (желчной колики) ЛС первого ряда признаны антихолинэргические средства, среди которых предпочтение отдано М-холинолитику гиосцин бутилбромиду в дозе 10 мг 3 – 5 раз в сутки. Применяют также другие неселективные М-холинолитики (атропина сульфат, платифиллина гидротартрат, метацин). При выраженном болевом синдроме одновременно применяют анальгетики – метамизол натрия (анальгин 50% – 2 мл), трамадол (50 – 100 мг). Наркотиче-

ские анальгетики особенно, морфин не следует применять из-за возможности вызвать спазм СО [1, 3, 11, 8].

Для купирования острых приступов боли при дисфункции СО применяют быстроедействующие нитраты (нитроглицерин – 0,5 мг сублингвально), антагонисты кальция (нифедипин – 10–20 мг сублингвально), холинолитики парентерально (платифиллин – 2–4 мг подкожно, гиосцин бутилбромид – 20 мг внутримышечно) [18, 25].

Для коррекции процессов пищеварения в ДПК – препарат выбора Креон 10000 ЕД по 1 капсуле во время еды – 4 недели, затем по 1 капсуле во время максимального приема пищи 1 раз в день – 4 недели. Для обеспечения оптимального внутридуоденального pH – прием буферных антацидов (маалокс, гастал и др.) через 40 минут – 1 час после еды и на ночь, курсом до 4 недель. Возможен прием других антисекреторных средств ( $H_2$ -блокаторы, ингибиторы протонной помпы), например, омепразол – 20 – 40 мг через 30 минут после завтрака 1 раз в сутки. Для коррекции кишечного дисбиоза назначают лактулозу – 2,5 – 5 мл 2 раза в сутки в сочетании с пробиотиком [1, 3, 5, 8, 11, 19].

Для коррекции реологических свойств желчи назначают УДХК – 250 мг через час после ужина, в течение 7 – 14 дней, с дальнейшим повышением дозы на 250 мг через аналогичные временные интервалы до максимально эффективной дозы (до 15 мг/кг массы тела) в течение 3 – 6 месяцев [3, 5, 8, 19, 37].

#### ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Для предотвращения рецидивов клинической симптоматики при ФРБТ рассматривают следующие задачи фармакотерапии: 1) профилактика нарушений холекинеза; 2) профилактика нарушений микрофлоры кишечника [1, 3, 5, 8, 19].

Профилактику нарушений холекинеза проводят с помощью диеты, УДХК и желчегонных средств. УДХК в дозе 4–15 мг/кг массы тела принимается однократно вечером. Продолжительность курса УДХК – 3 месяца, 2 раза в год или постоянная поддерживающая терапия. Для профилактики абдоминальной боли возможна комбинация УДХК и мебеверина по 400 мг в сутки внутрь в 2 приема, за 20 мин до еды, курсом до 4 – 8 недель [8, 5, 19].

Желчегонные средства применяют 3 – 4 раза в день, 1 – 2 курса в год длительностью 1 – 2 месяца. Как желчегонные применяют щелочные минеральные воды-гирохолеретики (Боржоми, «Ессентуки-4, -17», «Джермук», «Нафтуся», «Арзни», «Смирновская», «Славяновская», «Миргородская» и др.) по 150 – 200 мл, без газа, за 30 мин до еды, 3 раза в день, курсом до 1 – 3 месяцев, до 2 – 3 раз в год. Допустимо применение беззондовых (слепых) дуоденальных тюбажей 1 раз в 1 – 2 недели [1, 3, 8, 34].

Имеет значение исключение ЛС, вызывающих нарушение билиарной моторики и реологических свойств желчи, таких как гормональные контрацептивные средства, морфин, клофибрат, октреотид, циклоспорин, цефтриаксон [8, 34].

Профилактика нарушений кишечного дисбиоза проводится с помощью применения пре- и пробиотиков. Одним из оптимальных препаратов является лактулоза – по 2,5 – 5 мл (чайной ложке) 1 раз в день, с утра до еды, запивать стаканом воды, 200 – 500 мл на курс. Курс 1 раз в 6 месяцев [5, 15, 19].

Важными компонентами противоречивого лечения и реабилитации пациентов с ФРБТ являются диетическое питание, психотерапевтическое воздействие, санация очагов инфекции, физиотерапия, лечебная физкультура и массаж, иглорефлексотерапия, санаторно-курортное лечение [1, 3, 8].

#### **ФАРМАКОТЕРАПИЯ С ПОЗИЦИЙ РИМСКОГО III КОНСЕНСУСА**

Существует мнение [2, 4, 6, 9, 27, 38 – 41], что лекарственное лечение ФРБТ остается во многом теоретическим, и лапароскопическая холецистэктомия сохраняет свое значение в лечении дисфункции ЖП, являясь наиболее эффективным методом лечения, приносящим облегчение в приблизительно 80% случаев.

Пациентам показана холецистэктомия, если они удовлетворяют клиническим критериям функционального расстройства ЖП, если альтернативные объяснения их симптомов были исключены и если фракция выброса ЖП (GBEF) снижена менее 40% от исходного объема по данным ССК-стимулированной холесцинтиграфии (уровень рекомендаций – 2В). Кроме того, некоторые пациенты с нормальным опо-

рожением ЖП и болью билиарного типа могут также извлечь выгоду из операции. При этом необходимо отличать боль билиарного типа от ощущений при спазме гладкой мускулатуры ЖП, которые могут возникать при слишком быстрой инфузии ССК и прекращаются при замедлении либо остановке инфузии [9, 40, 41].

Однако необходимо учитывать возможный плацебо-эффект операции [2, 40], когда после первоначально благоприятного эффекта холецистэктомии через некоторое время возвращаются ранее беспокоившие пациентов симптомы. Кроме того, приблизительно в трети случаев холецистэктомия не дает положительных результатов, что можно связать с ошибочной диагностикой дисфункции ЖП. Необходимо также отметить нефизиологичность холецистэктомии, риск послеоперационных осложнений и, в дальнейшем, развитие холедохолитиаза (через 15–20 лет 18–20%) и снижение функциональных возможностей печени [1, 3].

Эндоскопическая сфинктеротомия – метод выбора лечения при наличии доказанной при эндоскопической манометрии дисфункции СО с повышенным уровнем базального давления СО свыше 40 мм рт.ст. [4, 9, 27, 42, 43]. Эндоскопическая сфинктеротомия – наиболее широко применяемый метод лечения у больных с билиарным типом дисфункции СО (Е2), дающий симптоматическое облегчение у 55–95% пациентов. В 5–16% случаев эта процедура осложняется острым панкреатитом.

В рекомендациях Римского III консенсуса отсутствуют конкретные рекомендации по консервативной терапии дисфункции ЖП [4, 9]. Рекомендации по фармакотерапии касаются лишь коррекции дисфункции СО, включая нифедипин, блокаторы протонной помпы, спазмолитики. В то же время, учитывая неспособность хирургических методов решить окончательно проблему функциональных расстройств билиарной системы, нет особой причины отказаться от дальнейшего применения и усовершенствования методов фармакотерапии.

Авторы Римского III консенсуса [4], намечая перспективы лечения дисфункции ЖП, высказали предположения о положительном терапевтическом эффекте УДХК. УДХК, как гидрофильная желчная

кислота, может быть применена в лечении дисфункции ЖП. Римский III консенсус рекомендует проведение мультицентровых рандомизированных исследований, направленных на оценку эффективности лечения функциональных расстройств ЖП и СО, включая желчные кислоты (УДХК), прокинетики, релаксанты, прицельные анальгетики.

В реальной клинической практике клиницисты редко выполняют рекомендации проведения лапароскопической холецистэктомии, полагаясь на отечественный опыт лечения «дискинезии ЖВП» [3, 8, 11, 16, 18 – 20, 25]. Сохраняет актуальность дальнейшее применение и усовершенствование консервативных методов лечения пациентов с ФРБТ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы показывает, что вопросы фармакотерапии ФРБТ сохраняют актуальность. Современные методы эндоскопической хирургии еще далеки от окончательного решения проблемы лечения функциональных расстройств ЖП и СО. Очевидно, что решение данной проблемы связано не только с усовершенствованием хирургических методов, но и с применением лекарственных средств, нормализующих отток желчи и панкреатического секрета в ДПК посредством избирательного действия на гладкую мускулатуру билиарного тракта, улучшающих реологические свойства желчи, снижающих висцеральную гиперчувствительность, нормализующих процессы пищеварения в тонком кишечнике.

### SUMMARY

L.M. Nemtsov  
PHARMACOTHERAPY  
OF FUNCTIONAL DISORDERS OF  
BILIARY TRACT

The article presents review of the literature on pharmacotherapy of functional disorders of biliary tract (FDBT). By definition of the Rome III consensus (2006), FDBT represent a complex of clinical symptoms, which developed as a result of motor-tonic gall-bladder dysfunction (GB) and the sphincter of Oddi (SO). Diagnosis of FDBT is based on a combination of subjective criteria (recurring episodes of intense pain in the upper right

quadrant of the abdomen), objective evidence of motor dysfunction of GB and SO, and the lack of evidence of structural damage to explain these symptoms.

Methods of endoscopic surgery are not able to solve completely the problem of FDBT, that makes relevant not only the improvement of surgical techniques, but also the use of pharmacotherapy. Tasks of FDBT pharmacotherapy: normalization of bile passage and pancreatic secretions outflow, correction of rheological properties of bile, reducing visceral hypersensitivity, normalization of digestion processes.

In FDBT the most substantiated pharmacological groups are selective antispasmodics (mebeverin, gimekromon), prokinetics (trimebutin) and cholelitolitics (ursodeoxycholic acid). For relief of acute attacks of pain in SO dysfunction calcium channel blockers (nifedipine), anticholinergics (hyoscine butilbromid), nitrates are used. Further prospects for pharmacotherapy improvement in FDBT are associated with the use of bile acids (ursodeoxycholic acid), prokinetics, relaxants, target analgesics.

Keywords: biliary dysfunction, diagnosis, pharmacotherapy.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман, Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы / Я.С. Циммерман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 302 – 336.
2. Functional disorders of the biliary tract and pancreas / E. Corazziari [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 45, Suppl. 2. – P. 1148 – 1154.
3. Ильченко, А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: рук. для врачей / А.А. Ильченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2011. – С. 293 – 328.
4. Functional gall-bladder and sphincter of Oddi disorders / J. Behar [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1498 – 1509.
5. Звягинцева, Т.Д. Билиарная дисфункция: диагностика и лечение / Т.Д. Звягинцева, С.В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – Том 43, № 5. – С. 93 – 99.
6. Toouli, J. Sphincter of Oddi: function, dysfunction, and its management / J. Toouli // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. 57 – 62.

7. Ильченко, А.А. Дисфункции билиарного тракта: диагностика и коррекция / А. А. Ильченко // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. – 2011. – № 1. – С. 28 – 33.
8. Ильченко, А.А. Фармакотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей / А. А. Ильченко. – М.: МИА, Герус, 2010. – 160 с.
9. Пиманов, С.И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. – Витебск: ВГМУ, 2006. – С. 122 – 139.
10. Мараховский, Ю.Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии / Ю.Х. Мараховский. – Мн.: "Репринт", 1995. – 172 с.
11. Маев, И.В. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии / И. В. Маев, Е.С. Вьючнова, О.Б. Левченко // *Рус. мед. журн.* – 2011. – № 28. – С. 1736 – 1741.
12. Portincasa, P.I. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease / P.I. Portincasa, A.Di Ciaula, G.P. van Berge-Henegouwen // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2004. – Vol. 6, № 2. – P. 151 – 162.
13. Malesci, A.I. CCK-1 receptor blockade for treatment of biliary colic: a pilot study / A.I. Malesci [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18, № 18. – P. 333 – 337.
14. Вишневская, В.В. Изучение моторной функции желчевыделительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта / В.В. Вишневская, И.Д. Лоранская // *Рус. мед. журн.* – 2005. – № 1. – С. 1 – 7.
15. Упницкий, А.А. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди: общие принципы диагностики и лечения / А.А. Упницкий // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. – 2010. – № 1. – С. 30 – 34.
16. Диагностика и возможности коррекции функциональной патологии билиарного тракта / Е.К. Баранская [и др.] // *Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2007. – № 2. – С. 5–8.
17. Гирса, В.Н. Характеристика вариабельности билиарной патологии / В.Н. Гирса // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2012. – № 1. – С. 60 – 72.
18. Силивончик, Н.Н. Билиарные расстройства. Дисфункция желчного пузыря. Дисфункция сфинктера Одди (диагностика и лечение): инструкция по применению / Н.Н. Силивончик. – Мн.: "Доктор Дизайн", 2003. – 16 с.
19. Мехтиев, С.Н. Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева // *Леч. Врач.* – 2013. – № 4. – С. 52 – 60.
20. Маев, И.В. Болезни билиарного тракта: учебное пособие / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Ю.А. Кучерявый. – М., 2010. – 88 с.
21. Лапшин, А.В. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: семиотика и особенности фармакотерапии / А.В. Лапшин // *Рус. мед. журн.* – 2011. – № 17. – С. 21 – 26.
22. Силивончик, Н.Н. Гиосцин бутилбромид: некоторые аспекты применения / Н.Н. Силивончик // *Медицинские новости*. – 2005. – № 2. – С. 35 – 39.
23. Белоусова, Е.А. Абдоминальная боль при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта: основные механизмы и пути устранения / Е.А. Белоусова, А.Р. Златкина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2002. – № 1. – С. 13 – 18.
24. Яковенко, Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии / Э.П. Яковенко // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2002. – № 1. – С. 11 – 14.
25. Силивончик, Н.Н. Основы фармакотерапии болезней органов пищеварения / Н.Н. Силивончик [и др.]. – Минск, ЗАО "Техника и коммуникации", 2004. – 64 с.
26. Махов, В.М. Дискинетический синдром при патологии билиарного тракта / В.М. Махов, М. Б. Гапеева // *Рус. мед. журн.* – 2011. – № 17. – С. 27 – 32.
27. Rehman, A. Sphincter of Oddi dysfunction: an evidence-based review / A. Rehman, J. Affronti, S. Rao // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 7, № 8. – P. 713 – 722.
28. Фролькис, А.В. Прокинетики в лечении моторных расстройств желудочно-кишечного тракта / А.В. Фролькис // *Тер. архив*. – 1998. – Том 70, № 2. – С. 69 – 72.
29. Tanum, L. A new pharmacological treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with mianserin / L. Tanum, U. F. Malt // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 318 – 325.

30. Effects of cisapride on gall-bladder emptying, intestinal transit, and serum deoxycholate: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M.J. Veysey [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 49, № 6. – P. 828 – 834.

31. Губергриц, Н.Б. Современный прокинети́к итoприд в лечении диспепсии / Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3. – С. 16 – 21.

32. Клиническая фармакология: национальное руководство / Ю.Б. Белоусов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 831 – 874.

33. Мараховский, Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю.Х. Мараховский // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – Том 8, № 1. – С. 81 – 92.

34. Гончарик, И.И. Проблема билиарного сладжа / И.И. Гончарик // Здравоохранение. – 2011. – № 2. – С. 30 – 33.

35. Минушкин, О.Н. Галстена в лечении некоторых заболеваний печени и желчных путей / О.Н. Минушкин // Клинич. мед. – 2001. – № 12. – С. 38 – 41.

36. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep and visceral perception in patients with functional dyspepsia / H. Mertz [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – P. 160 – 165.

37. Ильченко, А.А. Диагностика билиарных дисфункций в условиях поликлиники / А.А. Ильченко // Поликлиника. – 2009. – № 5. – С. 42 – 47.

38. Metaanalysis of cholecystectomy in symptomatic patients with positive hepatobiliary iminodiacetic acid scan results without gall-stones / S.S. Mahid [et al.] //

Arch. Surg. – 2009. – Vol. 144. – P. 180 – 187.

39. The treatment of gall-bladder dyskinesia based upon symptoms: results of a 2-year, prospective, nonrandomized, concurrent cohort study / J.A. Carr [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 222.

40. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: Which patients have long term benefit? / C.A. Wybourn [et al.] // Surgery. – 2013. – Vol. 154, № 4. – P. 761 – 767.

41. The cholecystokin provocation HIDA test: recreation of symptoms is superior to ejection fraction in predicting medium-term outcomes / G.I. Morris-Stiff [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 345 – 349.

42. Jackson, W. Abstract 385. Sphincter of Oddi manometry – use and safety / W. Jackson, K.R. Wedgwood // Gut. – 2001. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. 102.

43. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function? / I. Yasuda [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 686 – 691.

#### Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов  
медицинский университет»,  
кафедра пропедевтики  
внутренних болезней,  
тел. раб.: 8 (0212) 37-84-01,  
e-mail: lineae@tut.by  
Немцов Л.М.

Поступила 28.08.2014 г.

Е.А. Дикусар<sup>1</sup>, С.К. Петкевич<sup>1</sup>, Д.А. Рудаков<sup>1</sup>,  
В.И. Поткин<sup>1</sup>, Н.Г. Козлов<sup>1</sup>, С.Г. Стёпин<sup>2</sup>

### ПРОСТЫЕ И СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ – ОТ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДО ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ НАНОТЕХНОЛОГИЯХ

<sup>1</sup> Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси

<sup>2</sup> Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет

*Рассмотрены технологии получения душистых веществ и биологически активных соединений, содержащих эфирные и сложноэфирные химические связи, фраг-*